

氏 名	平 良 高 一
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4948 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E receptors in gastric mucosal defense in <i>Helicobacter pylori</i> -infected mice ( <i>Helicobacter pylori</i> 感染マウスの胃粘膜防御機構におけるcyclooxygenase-2及びprostaglandin E receptorsの意義)
論文審査委員	主 査 教 授 荒 川 哲 男      副 査 教 授 平 川 弘 聖 副 査 教 授 日 野 雅 之

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 prostaglandinE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) は胃粘膜防御機構の中心的役割を果たしており、その作用はPGE受容体 (EP) を介して発揮される。我々はこれまで*Helicobacter pylori* (*Hp*) 感染により胃粘膜に誘導されるPG合成酵素のcyclooxygenase-2 (COX-2) がPGE<sub>2</sub>の抗炎症作用を介して胃炎の程度を軽減し胃粘膜恒常性維持に寄与していることを報告してきた (Tanigawa T et al, Am J Physiol, 2004)。本研究では*Hp*感染胃粘膜におけるCOX-2やPGE<sub>2</sub>が胃粘膜防御機構に与える影響を検討した。

【方法】*Hp*菌液胃内投与後4ヶ月を経過したマウスに胃粘膜壊死惹起物質 (塩酸エタノール; 0.15 M HCl in 60% ethanol) を胃内投与し、30分後にびらんの程度を非感染群と比較した。また、*Hp*感染マウスにCOX-2選択的阻害剤であるNS-398を各種EP選択的アゴニストと共に塩酸エタノール投与4時間前に投与し各群の病変の程度を比較した。さらに、胃粘膜中tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mRNA発現量や好中球浸潤の程度について検討した。

【結果】*Hp*感染マウスにおける塩酸エタノール傷害は非感染マウスと比較して軽微にとどまったが、この効果はNS-398の投与により消失した。NS-398投与による胃粘膜傷害の増悪はEP1、2、あるいは4に選択的なアゴニストにより抑制されたがEP3アゴニストは抑制しなかった。EP2あるいはEP4選択的アゴニストはNS-398投与により亢進したTNF- $\alpha$  のmRNAの発現や好中球浸潤を抑制した。

【結論】*Hp*感染胃炎では胃粘膜防御能が亢進しており、これにはCOX-2由来のPGE<sub>2</sub>が関与し、このPGE<sub>2</sub>の胃粘膜防御機構賦活作用はEP1、2、4を介することが明らかとなった。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) は胃粘膜防御機構の中心的役割を果たしており、その作用はPGE受容体 (EP) を介して発揮される。教室ではこれまで*Helicobacter pylori* (*Hp*) 感染により胃粘膜に誘導されるPG合成酵素のcyclooxygenase-2 (COX-2) がPGE<sub>2</sub>の抗炎症作用を介して胃炎の程度を軽減し胃粘膜恒常性維持に寄与していることを報告してきた (Tanigawa T et al, Am J Physiol, 2004)。本研究は*Hp*感染胃粘膜におけるCOX-2やPGE<sub>2</sub>が胃粘膜防御機構に与える影響を検討したものである。

方法としては、まず、*Hp*菌液胃内投与後4ヶ月を経過したマウスに壊死惹起物質 (塩酸エタノール; 0.15 M HCl in 60% ethanol) を胃内投与し、30分後にびらんの程度を非感染群と比較した。また、*Hp*感染マウスにCOX-2選択的阻害剤であるNS-398を各種EP選択的アゴニストと共に塩酸エタノール投与4時間前に投与し各群

の病変の程度を比較した。さらに、胃粘膜中tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mRNA発現量や好中球浸潤の程度について検討した。

その結果、*Hp*感染マウスにおける塩酸エタノール傷害は非感染マウスと比較して軽微にとどまったが、この効果はNS-398の投与により消失した。NS-398投与による胃粘膜傷害の増悪はEP1、2、あるいは4に選択的なアゴニストにより抑制されたがEP3アゴニストは抑制しなかった。EP2あるいはEP4選択的アゴニストはNS-398投与により亢進したTNF- $\alpha$ のmRNAの発現や好中球浸潤を抑制した。

以上より、*Hp*感染胃粘膜では粘膜防御能が亢進しており、これにはCOX-2由来のPGE<sub>2</sub>が関与し、このPGE<sub>2</sub>の胃粘膜防御機構賦活作用はEP1、2、4を介することが明らかとなった。

この成績は、*Hp*感染胃粘膜の新たな病態を解明するとともに、胃粘膜防御機構の研究に新しい方向性を示したものであり、*Hp*感染者の胃の病態把握や治療戦略に示唆を与える貴重な成績であることから、著者は博士（医学）の称号を授与されるに値するものと判定した。